

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕСТНОГО АНТИМИКОТИКА ТЕРБИНОРМ СПРЕЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА

Б.Г. Коган, Е.А. Верба

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, Киев

Ключевые слова: микозы стоп, дерматомикозы, методы лечения и профилактики, тербинафин, новые лекарственные формы, тербиноорм, спрей.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости микозами в связи с тем, что диагностика грибковых поражений кожи нередко затруднена, а лечение (местное и системное) недостаточно эффективно.

К сожалению, до 1999г. в Украине отсутствовали данные о распространенности микотических инфекций среди условно-здорового населения, то есть среди людей, которые не считали себя больными. В 1999г. Украина присоединилась к «АХИЛЛЕС-ПРОЕКТУ», который с 1997 года выполняли 20 стран Европы. При исследовании 92492 человек было выяснено, что 28283 из них (30,57%) страдали различными грибковыми заболеваниями, в том числе 14586(52%) онихомикозами, 47% -онихомикозами ногтей ног и 5% ногтей рук, другие грибковые заболевания диагностированы у 48%. Таким образом более 31% населения Украины страдает грибковыми заболеваниями (6).

За последующие 16 лет эпидемиологическая ситуация в Украине не улучшилась. Более того, можно говорить о поражении микозами стоп отдельных групп населения: военно-служащих, спортсменов, рабочих горно-добывающей промышленности, пенсионеров. Упорное течение различных клинических форм микозов встречается при ВИЧ-инфекции и других хронических заболеваниях человека. Эти обстоятельства обусловили интенсивный поиск новых терапевтических методов лечения и хотя назначение системных антимикотических средств приводит к наиболее обнадеживающим результатам, оно нередко осложняется многообразными побочными реакциями.

Кроме того, использование системных антимикотических средств ограничено множеством противопоказаний, в связи с чем в ряде случаев проводится только наружная терапия.

И исследователи уделяли и уделяют большое внимание препаратам – производным аллиламина и их новым лекарственным формам.

Краткая хронология создания основных противогрибковых препаратов представлена нами в табл.№1.

Табл.№1. Хронология создания основных противогрибковых препаратов.

№	Название препарата	Год синтеза
1.	Гризеофульвин	В 1939 году английские ученые из Оксфорда, Райстрик и Симонарт получили антибиотик, который первоначально был применен для борьбы с грибковыми заболеваниями растений.
2.	Кетоконазол	1978 год
3.	Итраконазол.	1980 год
4.	Нафтифин (производное аллиламина)	В 1974 г.в исследовательском институте «Сандоз» в г.Вене (Австрия). Через 10 лет в 1984 году зарегистрировано торговое название “Экзодерил”.

5.	Тербинафин (производное аллиламина)	Был синтезирован в 1983 году.
----	--	-------------------------------

Для врачей практического здравоохранения важно также помнить, что на основе химической структуры выделяют 4 основные группы противогрибковых препаратов [5]. Эта информация представлена нами в таблице №2.

Табл.№2. Основные группы противогрибковых препаратов.

Группа препаратов	Международное название	Фирменное название
Полиены	Нистатин Натамицин Амфотерицин В	Нистатин Пимафуцин, Пимафукорт Фунгизон, Амфостат
Азолы	Итраконазол Флуконазол Кетоназол Изоконазол Эконазол Бифоназол Клотримазол Миконазол	Орунгал Дифлюкан Низорал, Оронозол Травоген, Травокорт Певарил Микоспор Кандибене, Канестен Дактарин
Аллиламины	Тербинафин Нафтифин	Ламизил Екзодерил
Морфолины	Аморолфин	Лоцерил
Другие	Гризеофульвин Циклопирокс Хлорнитрофенол Ундецилленовая кислота	Гризеофульвин Батрафен Нитрофунгин Микосептин

ЦЕЛЬ РАБОТЫ:

Изучение эффективности терапии различных форм микозов гладкой кожи с использованием противогрибкового препарата Тербинорм спрей (активное действующее вещество - тербинафина гидрохлорид) производства компании «РОТАФАРМ ЛИМИТЕД», Великобритания у пациентов различных возрастных групп.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗУЧАЕМОГО ПРЕПАРАТА

Аллиламиновое соединение тербинафина гидрохлорид было впервые синтезировано 32 года назад в 1983 году в Европе.

Местом приложения тербинафина являются цитоплазматические мембраны грибковых клеток. По сравнению с другими противогрибковыми препаратами (азолы, морфолины), тербинафин действует на самых ранних стадиях стерольного метаболизма (на

уровне скваленового эпоксидазного цикла). Подавляя скваленовую эпоксидазу ,тербинафин,с одной стороны, тормозит формирование основного компонента клеточной стенки грибов-эргостерола, с другой, препятствуя дальнейшему превращению скваленов, способствует их накоплению. Скваленовая эпоксидаза грибов гораздо чувствительнее (в 10000 раз) аналогичного фермента человека. С этим связана высокая специфичность и избирательность действия тербинафина при микозах.

Действие тербинафина на грибковые клетки двоякое-фунгистатическое и фунгицидное.

Фунгистатический эффект связан с недостаточностью эргостерола, вследствие чего цитоплазматические мембраны нарушаются, а сами грибковые клетки утрачивают способность расти и развиваться и только сохраняют свою жизнедеятельность.

Фунгицидное же действие тербинафина обусловлено накоплением скваленов .Накапливаясь внутри клетки, постепенно увеличивающиеся липидные гранулы ,разрывают ущербную цитоплазматическую мембрану, что приводит к гибели грибковой клетки.

Минимальная ингибирующая концентрация тербинафина больше зависит от накопления скваленов, чем от недостатка эргостеролов, точно так же ,как снижение количества жизнеспособных клеток с 10% до 0.1%,что происходит параллельно с увеличением уровня скваленов с 0 до 0.1 мкг/г. Фунгицидное действие тербинафина превосходит фунгистатическое. Поэтому saniрующий эффект достигается меньшей концентрацией препарата, чем требуется для полного угнетения формирования эргостерола. Этим же объясняется и значительная разница в результатах лечения тербинафином и гризеофульвином, который обладает исключительно фунгистатическим действием в отношении дерматофитов.

Особенностями распространения тербинафина являются его транспорт лимфотическим путем благодаря липофильности препарата и связи с хиломикронами.

Более всего тербинафин накапливается в тканях, богатых кератином и липидами, в абсцедирующих очагах поражения ,в жировой ткани, дерме, волосяных фолликулах, роговом слое кожи, ногтях, волосах. Минимальная ингибирующая концентрация тербинафина для большинства дерматофитов колеблется от 0.003 до 0.05 мкг\м.

При местном применении абсорбция-менее 5% (N.B.)[6].

Не оказывает влияния на систему цитохрома P 450 у человека и, соответственно, на метаболизм гормонов или других лекарственных препаратов. И именно по этим причинам мы выбрали для исследования тербинафина гидрохлорид в виде новой лекарственной формы спрея для обработки обширных участков поражения кожи.

В нашем случае препарат Тербином (действующее вещество тербинафина гидрохлорид) представлен в виде 1% спрея в полимерном флаконе по 20 мл (в 1 мл препарата содержится 10,08 мг тербинафина гидрохлорида). Препарат предназначен для наружного применения и обработки больших участков поражения. Препарат распыляют на пораженные участки в количестве, достаточном для их тщательного увлажнения, и, кроме того, на прилегающие участки интактной кожи.

Противопоказания стандартные:

1. Индивидуальная непереносимость.
2. Не рекомендовано использовать у детей, т.к. у них не определялась безопасность и эффективность.
3. Не рекомендуется применять у беременных, т.к. нет данных о безопасности применения у них.
4. Во время лечения у кормящих матерей рекомендовано прекратить кормление грудью.

Режим применения-1-2 раза в сутки в течении 1-2 недель.

Основные показания: грибковая инфекция паховой области (1), грибковая инфекция стоп и кистей (2), грибковая инфекция гладкой кожи туловища и конечностей(3), разноцветный (отрубевидный) лишай(4).

Эффективность лечения составляет 75-95%. Препарат активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton rubrum*, *mentagrophytes*, *verrucosum*, *violaceum*; *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*) и *Pityrosporum orbiculare* (*Malassesia furfur*).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В наше исследование были включены 30 пациентов (19 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 25 до 56 лет с различными формами микозов кожи. Давность заболевания составила от 7 месяцев до 11 лет. Клинические разновидности грибкового поражения кожи, выявленные у пациентов, представлены в табл.3.

Уровень заболеваемости микозом кожи

Т а б л и ц а 3

Клиническая форма	Число больных	
	абс.	%
Микоз стоп:		
интертригинозная	2	6.66
интертригинозная, осложненная вторичной пиодермией	1	3.33
стертая	4	13.33
Микоз стоп и кистей	2	6.66
Паховая эпидермофития	4	13.33
Разноцветный лишай	17	56.69
Всего	30	100

Окончательный диагноз дерматомикоза устанавливался после проведения микроскопической диагностики. Материалом для исследования служили чешуйки и корочки при соскобе с участков поражения кожи. Материалы исследовали в неокрашенных препаратах, предварительно обработанных в 20% растворе щелочи (КОН).

Грибковая природа заболевания была подтверждена микроскопически во всех 30 клинических случаях. Более дорогие методы диагностики не применялись.

Для лечения микозов нами был применен метод монотерапии тербинолом (действующее вещество тербинафина гидрохлорид) в виде спрея (емкость флакона 20 мл).

Пациенты наносили препарат на участки поражения кожи один раз в сутки (вечером) после гигиенического душа в течении 2-х недель.

Контроль эффективности терапии осуществляли после 2-х и 4-х недель лечения соответственно (КОН-тест).

Клиническую эффективность оценивали по следующим критериям:

1. **Выздоровление (клиническое)**- полное отсутствие всех исходных симптомов и признаков заболевания.
2. **Выздоровление (микробиологическое)**-отсутствие возбудителя в патологическом материале (чешуйки, полученные при соскобе).
3. **Улучшение состояния**, но без полного исчезновения признаков и симптомов заболевания.
4. **Отсутствие эффекта**- не наступало клинического улучшения или ухудшения на фоне проводимой терапии. Необходимость в назначении дополнительного лечения.
5. **Рецидив**-выздоровление к концу лечения с последующим ухудшением или повторным появлением заболевания.

6. **Невозможно оценить**- при прекращении лечения по любой причине через 48 часов с его начала или прогрессирование другого патологического процесса, не поддающегося лечению исследуемым препаратом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе не зарегистрировано ни одного случая как индивидуальной непереносимости, так и аллергических реакций на препарат. Пациенты отмечали экономичность и удобство применения спрея-1 раз в сутки (после вечернего гигиенического душа), начало исчезновения клинических симптомов заболевания уже в конце первой недели терапии.

Двое пациентов указали на ощущение жжения после распыления спрея, проходящее через 7-10 минут. Результаты клинической эффективности терапии представлены в таблице 2.

Клиническая эффективность тербинома (спрей)

Таблица 2.

Диагноз	Кол-во пациентов	Лекарственная форма препарата	Клиническое и микробиологическое излечение	Клин. улучшение	Без Эффекта	Клиническое ухудшение	Рецидив
Микоз стоп:							
Интертригинозная форма	2	Спрей	1	1	-	-	-
Интертригинозная, осложненная вторичной пиодермией	1	Спрей	-	1	-	-	-
Стертая	4	Спрей	4	-	-	-	-
Микоз стоп и кистей	2	Спрей	2	-	-	-	-
Паховая эпидермофития	4	Спрей	4	-	-	-	-
Разноцветный лишай	17	Спрей	14	1	1	-	1
Всего	30	-	25 (83%)	3 (10%)	1 (3.5%)	-	1 (3.5%)

К концу 4-ой недели с начала лечения у 25 пациентов (83%) отмечено клиническое и микробиологическое излечение, у 3-х (10%) клиническое улучшение.

У 1(3.5%) пациента какой-либо положительной динамики клинических симптомов за весь срок лечения мы не наблюдали, что, по-видимому, связано с индивидуальными особенностями его организма (повышенное потоотделение, тучность и пограничные данные уровня глюкозы в крови).

ВЫВОДЫ

1. Тербином спрей является высокоэффективным препаратом при лечении различных форм керато и дерматомикозов кожи у человека.
2. Тербином спрей имеет высокий профиль безопасности, хорошо переносится пациентами, удобен в обращении, быстро всасывается и не оставляет следов на одежде; аэрозольная упаковка атравматична.
3. Препарат имеет высокий комплаенс (применение 1раз в день в течении 7-14 дней).
4. Рекомендуем активнее применять тербином спрей для профилактики микозов гладкой кожи с частотой 1раз в неделю, а при микозах стоп- с одновременной обработкой обуви (внутри), особенно в месяцы интенсивных физических нагрузок и в жаркое время года.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коляденко В.В. Сучасні уявлення про патогенез та лікування мікозів // Клінічна імунологія.Алергологія.Інфектологія.-2006.-№3(04).-С. 14-19
2. Базыка А.П. Микозы стоп.-К.; Здоров`я, 1975,-С.134
3. Кожные и венерические болезни : Руководство для врачей/ Под ред.Ю.К.Скрипкина:в 4 томах.-М.:Медицина, 1996.-Т.1.-С.295-296,301-309.
4. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции(руководство для врачей)-М.:Бином ,2003.-С.153,185-193.
5. Терлецкий В.Б., Коган Б.Г., Терлецкий Р.В., Ламизил-спрей в терапии микозов стоп//Український журнал дерматології, венерології, косметології-2005.-№1.-С.66-67.
6. Моцаренко Ю.Н., Верба Е.А., Глоба А.И. и др.Микозы стоп:профилактика и лечение. В поисках эффективной парадигмы//Український журнал дерматології, венерології, косметології,-2004.-№1.-С.46-48.
7. Потеекаев Н.С.,Потеекаев Н.Н.,Рукавишникова В.М.Ламизил :10 лет в России.- М.,2003.- С.96.

Резюме.

Розглянуто причини і фактори, які сприяють поширенню мікозів гладкої шкіри.

Показана ефективність лікування мікозів лікарським препаратом «Тербінорм спрей» (активна речовина тербінафіна гідрохлорид).

Ключові слова: мікози, тербінафіна гідрохлорид, спрей, ефективна терапія.

Summary. The problem of mycoses and treatment with **TERBINORM** (terbinafini hydrocloride). The data of clinical observation is presented. The high therapeutic efficiency medicine (83 %) is determined.

Key words: mycos, terbinafin, effective treatment, aerosol.